

A RELAÇÃO BIOLÓGICA ENTRE O SACO VITELINO E O EMBRIÃO

Alvaro Carlos Galdos-Riveros¹, Lorena Cardoso Rezende², Alicia Greyce Turatti Pessolato³ Maria Angélica Miglino⁴

¹Pós-graduando em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil (alvarogaldos@usp.br)

²Pós-graduanda em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³Pós-graduanda em Ciências pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁴Professora Doutora da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

RESUMO

O saco vitelino é um anexo embrionário presente em todas as espécies de vertebrados e desempenha importantes funções durante o desenvolvimento, tais como nutrição do embrião, síntese protéica, atividade fagocitária, transferência de materiais e também a capacidade de originar células-tronco multipotentes, através de um processo denominado hematopoese. O propósito deste artigo de revisão foi de estabelecer às relações morfofuncionais existentes entre o saco vitelino e o embrião, nas distintas espécies de mamíferos, incluindo o humano, a fim de contribuir na compreensão das perdas embrionárias, freqüentes nos estágios iniciais da gestação.

Palavras-chave: saco vitelino, gestação, mamíferos, embrião.

THE YOLK SAC AND EMBRYO: BIOLOGICAL RELATION

ABSTRACT

The yolk sac is an attached embryo present in all vertebrate species and plays important roles during development, such as nutrition of the embryo, protein synthesis, phagocytic activity, transfer of materials and also the ability to rise to multipotent stem cells through a process called hematopoiesis. The purpose of this review was to establish morphological and functional relations between the yolk sac and embryo in different species of mammals, including humans, in order to contribute to the understanding of embryonic loss, frequent in the early stages of pregnancy.

Keywords: yolk sac, pregnancy, mammals, embryo.

INTRODUÇÃO

Os questionamentos sobre a origem da vida intrigam o mundo científico e deixam muitas perguntas, cuja maioria das respostas encontra-se a nível intra-uterino, durante o período gestacional. No entanto, é necessário entender que, para que o desenvolvimento de um novo indivíduo ocorresse, era necessário uma fluabilidade que permitisse maior liberdade de movimentos do conceito, além de condições térmicas, químicas e osmóticas relativamente constantes e adequadas de acordo com as interações materno-fetais das muitas espécies. Para que isso ocorresse, os vertebrados vivíparos desenvolveram membranas extra-embrionárias que pudessem propiciar tais condições ao longo da evolução (BJÖRKMAN, 1982).

O embrião vivíparo possui então quatro membranas constituintes da placenta: o córion, o âmnio, o alantóide e o saco vitelino. O córion desenvolve-se primeiro de uma simples camada de epitélio trofoblástico, que é avascular. O âmnio consiste de revestimento interno de ectoderma sobre uma membrana avascular de tecido conjuntivo, formando um saco repleto de líquido ao redor do conceito. E o saco vitelino e o alantóide são endodérmicos e vascularizados (BJÖRKMAN et al., 1989).

Em todos os eutérios, o período gestacional divide-se em duas fases: a embrionária e a fetal. O estágio mais crítico para a sobrevivência do conceito ocorre na fase embrionária, que depende de uma forte e harmoniosa inter-relação entre o embrião e o saco vitelino.

O papel dominante do saco vitelino, tanto no desenvolvimento como na evolução das membranas fetais dos vertebrados é a razão principal do seu uso como o maior indicador das relações filogenéticas entre os eutérios (MOSSMAN, 1987). Atualmente, não se tem dúvida de que o saco vitelino desempenha um papel fundamental durante a fase inicial da gestação (NOGALES et al., 1993), com função trófica para a sobrevivência do embrião (FUKUDA, 1973), sendo um grave erro propor que esta estrutura seja apenas um órgão vestigial e sem importância funcional. Além disso, alterações na morfogênese do saco vitelino repercutem diretamente no desenvolvimento normal das funções vitais do embrião.

Em muitas espécies de mamíferos, o saco vitelino produz e transporta proteínas necessárias para desenvolvimento do embrião (WOLF et al., 2003; GALDOS, 2009) e participa no intercâmbio de metabólitos (DOCHERTY et al., 1996), podendo ser um excelente modelo para estudo de toxicidade (USAMI et al., 2007). Sua função nos mamíferos é complexa, participando da hematopoese (BLOOM & BARTELMEZ, 1940; HOYES, 1969; HESSELDEHL & LARSEN, 1969; FUKUDA, 1973; BJÖRKMAN et al., 1989; KATAYAMA & KAYANO, 1999) e transferência de material materno, tais como vitaminas (DEREN et al., 1966a; PADYKULA et al., 1966), aminoácidos (DEREN et al., 1966b; BUTT & WILSON, 1968; LLOYD et al., 1976) e imunoglobulinas (BRAMBELL, 1958), produzindo ainda as células germinativas, que constituirão as células precursoras dos gametas: espermatozóides e oócito (WITCHI, 1948; BJÖRKMAN et al., 1989; WROBEL & SÜß, 1998; TAPIOL, 2001).

O propósito deste artigo de revisão é, portanto, estabelecer as relações morfofuncionais conhecidas entre o saco vitelino e o embrião. Este conhecimento facilitará o entendimento e a associação dos estudos embriológicos existentes com futuros trabalhos, que poderão dimensionar o real impacto funcional do saco vitelino, durante o desenvolvimento embrionário.

FORMAÇÃO DO SACO VITELINO

A maioria das espécies animais apresenta particularidades específicas durante o desenvolvimento embrionário. Porém, todas desenvolvem uma sequência básica bastante semelhante: segmentação ou clivagem, gastrulação, neurulação e organogênese (NODEN & DE LAHUNTA, 1990). O saco vitelino e a cavidade amniótica tornam possíveis os movimentos morfogênicos das células do disco embrionário (SADLER, 2005).

Em humanos, por volta do sétimo dia de desenvolvimento embrionário, a massa celular interna do blastocisto se organiza em duas camadas celulares. O embrião passa então a ser constituído de um disco bilaminar formado por epiblasto e hipoblasto. Paralelamente, o trofoblasto também se diferencia em duas camadas. A mais externa e que está em contato direto com a mucosa uterina, chamada de sincitiotrofoblasto e uma camada interna denominada citotrofoblasto (JUNQUEIRA & ZAGO, 1982).

Entre o citotrofoblasto e o epiblasto aparecem pequenos espaços que confluem, formando uma cavidade única, a cavidade amniótica. No nono dia de gestação humano, a partir da face interna do citotrofoblasto, células achatadas oriundas do hipoblasto se dispõem de modo a constituir a membrana de Heuser, bastante delgada. A cavidade do blastocisto, que agora não mantém contato com o citotrofoblasto porque está forrada pela membrana de Heuser, é conhecida como saco vitelino primitivo ou cavidade exocelômica (JUNQUEIRA & ZAGO, 1982; SADLER, 2005).

Ao longo de toda a superfície interna do citotrofoblasto destacam-se células que constituirão o mesoderma extra-embrionário, revestindo inteiramente o âmnio e o saco vitelino primitivo (JUNQUEIRA & ZAGO, 1982).

Por volta do 12º dia de idade do blastocisto humano, as células endodérmicas começam a revestir internamente a membrana de Heuser, formando uma nova cavidade, denominado saco vitelino secundário ou definitivo (JUNQUEIRA & ZAGO, 1982; MOORE & PERSAUD, 2004; SADLER, 2005). Este novo saco é menor, localiza-se entre o âmnio e o córion na cavidade celômica extraembrionária, e permanece unido ao embrião pelo pedículo vitelino a nível da alça intestinal média (PEREDA et al., 1988; SADLER, 2005).

ASPECTOS MACROSCÓPICOS DO SACO VITELINO EM DIFERENTES ESPÉCIES

Nos ruminantes o saco vitelino é grande, vascular e completamente cercado pela cavidade extraembriônica. Ele solta-se do córion pelo 20º dia de gestação e reduz-se a uma estrutura sólida como um cordão, ao redor dos 25º dia (LATSHAW, 1987).

Assis-Neto et al. (2010) descreveram que em embriões bovinos o saco vitelino se desenvolve até o dia 30 de gestação e torna-se macroscopicamente visível até o dia 50 de gestação.

Em humanos, o saco vitelino surge na sexta semana gestacional como uma estrutura esférica e cística, sendo coberto por numerosos vasos superficiais pequenos, os quais se fundem na base do ducto vitelino ligando o saco vitelino à parte ventral do embrião, diretamente ao intestino médio e à principal circulação sanguínea (GONZALES-CRUSSI & ROTH, 1976; JONES & JAUNIAUX, 1995).

Em animais domésticos, o saco vitelino inicia sua regressão por volta da segunda ou terceira semana gestacional, à medida que o alantóide se expande para se fundir com o córion (HAFEZ & HAFEZ, 2004; MIGLINO et al., 2006). Na maioria das espécies mamíferas, o saco vitelino é portanto ativo apenas durante o período embrionário e involui no período fetal.

É descrito ainda, que a involução do saco vitelino nos ruminantes começa perifericamente nos extremos e avança centripetamente (RÜSSE et al., 1992), sendo que a partir da segunda semana gestacional, seus vestígios não são mais encontrados (BARONE, 1976). Entretanto, a função do saco vitelino é estendida na placenta esférica da égua, enquanto o alantóide se expande gradualmente para substituí-lo no 30º dia de gestação (HAFEZ & HAFEZ, 2004). Na maioria dos roedores o saco vitelino sofre um processo de inversão junto à placenta principal, formando a placenta vitelínica. O saco vitelino da paca (*Agouti paca*) e da cutia (*Dasyprocta aguti*) é invertido e vascularizado (CONCEIÇÃO et al., 2008). Nos primatas, especificamente na *Macaca mullata*, o saco vitelino degenera rapidamente e possivelmente não chega a ser funcional (NODEN & LAHUNTA, 1990).

Nas figuras 1 e 2 é possível observar as diferentes morfologias do saco vitelino adquiridas no início do desenvolvimento, fase de atividade vitelina e fase de degeneração da membrana ainda em idade embrionária, nas espécies ovina e bovina.

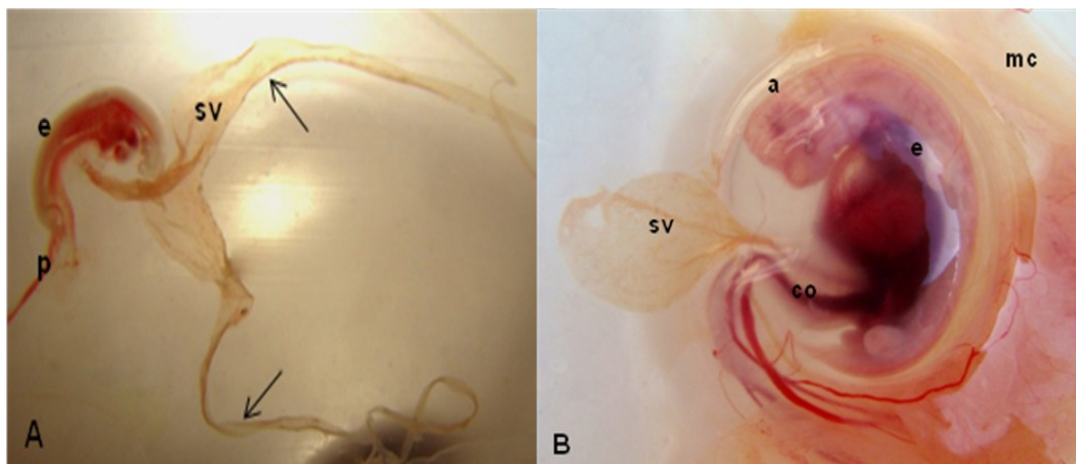


FIGURA 1- Desenvolvimento embrionário e diferentes morfologias do saco vitelino de embriões bovinos aos 24 dias (A) e 37 dias (B) provenientes de monta natural. Observar em A, saco vitelino (sv) com alças alongadas em formato de “T” (setas) localizado na parte ventral do embrião (e), o qual está conectado a membrana córioalantóide através do pedículo embrionário (p). Observar em B, saco vitelino (sv) vascularizado, justaposto ao âmnio (a) e ao cordão umbilical (co) de onde parte toda a vascularização da membrana córioalantóide (mc).

FONTE: GALDOS, 2009.

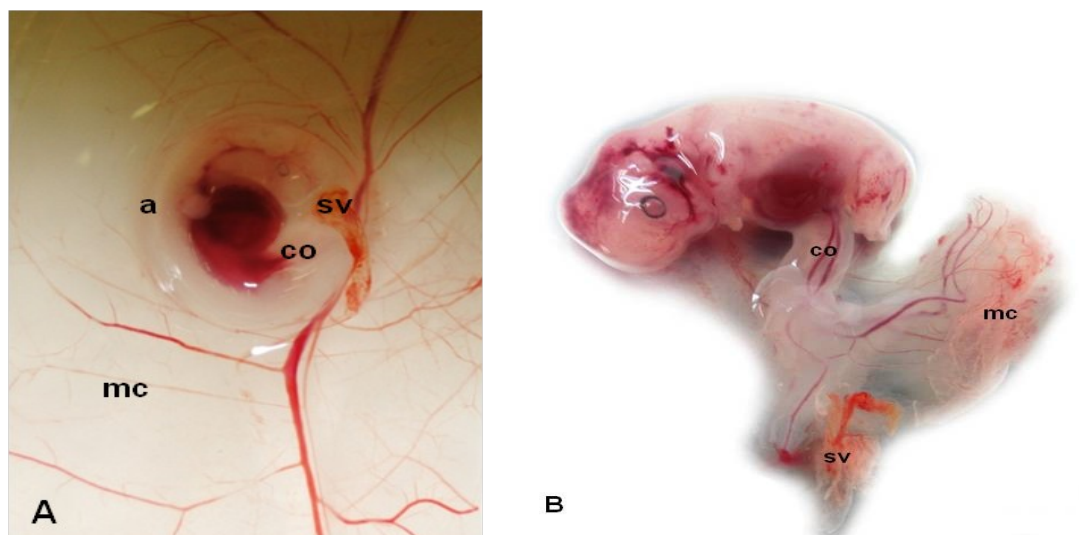


FIGURA 2- Desenvolvimento embrionário e diferentes morfologias do saco vitelino de embriões ovinos aos 24 dias (A) e 32 dias (B) provenientes de monta natural. Observar em A saco vitelino (sv) avermelhado e vascularizado localizado na região ventral do embrião com morfologia arredondada e comprida, âmnio (a) circundando o embrião e presença de cordão umbilical (co) de onde partem os vasos que vascularizam

toda a membrana corioalantóide (mc). Observar em B, embrião ovino em fase mais adiantada de desenvolvimento, com circulação umbilical estabelecida (co), membrana corioalantóide (mc) e saco vitelino (sv) em degeneração com localização distante do ventre embrionário.

FONTE: PESSOLATO (2010) [tese de mestrado em andamento]

ASPECTOS MICROSCÓPICOS DO SACO VITELINO

Morfológicamente a parede do saco vitelino está constituída por três camadas sobrepostas: um epitélio de revestimento endodérmico interno, um epitélio de revestimento externo que corresponde ao mesotélio em contato direto com o exoceloma e um tecido mesenquimal entre ambas as superfícies, que contém vasos sanguíneos, tecido hematopoético e macrófagos (PEREDA et al., 1987; PEREDA & MOTTA, 1999; TAPIOL, 2001). Observar na figura 3 o surgimento das primeiras células sanguíneas na região mesenquimal do saco vitelino ovino.

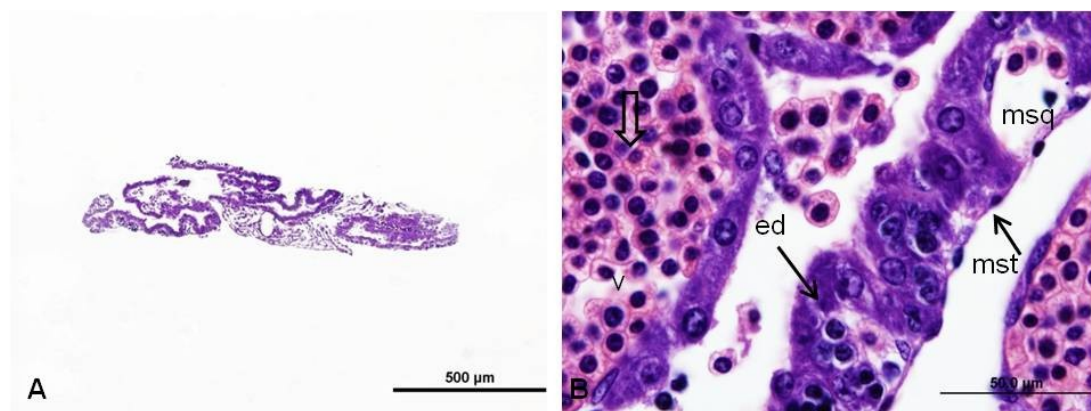


FIGURA 3- Microscopia óptica do saco vitelino ovino. Observar em A, saco vitelino em vista panorâmica. Observar em B, as camadas endodérmica (ed), mesenquimal (msq) onde ficam localizados os vasos sanguíneos (v) e as células sanguíneas iniciais (seta vazada), e a camada mesotelial (mst). Coloração Hematoxilina e Eosina.

FONTE: PESSOLATO (2010) [tese de mestrado em andamento]

FUNÇÕES DO SACO VITELINO

O saco vitelino é essencial para o desenvolvimento embrionário, pois em fases iniciais ele é responsável pelo armazenamento e transferência do vitelo. O vitelo é um líquido armazenado pelo saco vitelino para suprir as necessidades nutricionais do embrião até que o cordão umbilical ou a placenta verdadeira estejam estabelecidos.

No entanto, as células endodérmicas do saco vitelino não são seletivas para absorver macromoléculas do lúmen uterino, mas são seletivas no transporte destas para o feto (KING, 1982), como por exemplo pela transferência de imunoglobulinas (BRAMBELL, 1958). Além de o transporte seletivo de proteínas ser uma importante função do saco vitelino, a degradação de proteína pelo saco vitelino também oferece um importante papel na nutrição fetal (KING, 1982). TIEDEMANN (1979) afirmou que o saco vitelino de gatos possui vasos sanguíneos fenestrados e apresentam membrana basal completa. Estas condições são favoráveis para a passagem de proteínas e de células sanguíneas.

Em muitas espécies, parece provável que uma ampla variedade de nutrientes possa ser transferida da mãe para o feto pelo saco vitelino visceral (KING, 1982). Nos roedores o saco vitelino é o principal órgão nutritivo do embrião antes da formação da placenta alantóica funcionante. No camundongo, o saco vitelino é desenvolvido e similar ao da ratazana, envolvendo completamente o âmnio através da maior parte da gestação (RENFREE et al., 1975). Em muitos roedores e lagomorfos, o saco vitelino é ativo na nutrição do embrião e do feto (KING, 1982), ou seja, nestas espécies o saco vitelino persiste também durante o período fetal.

Além da função de nutrição do embrião, o saco vitelino desempenha também outras importantes funções, como a formação das primeiras células sanguíneas em um processo conhecido como hematopoese (TIEDEMANN, 1979; MOORE & PERSAUD, 2004).

BLOOM & BARTELMEZ (1940); RÜSSE (1982) descreveram que o saco vitelino é o primeiro órgão hematopoético do embrião, além de demonstrar uma importante atividade de macrofagocitose, biossíntese de proteínas e transporte de nutrientes para o embrião, até o fígado embrionário ter amadurecido suficientemente para exercer estas funções (GITLIN & PERRICELI, 1972; MOORE, 1970; CLINE & MOORE, 1972; ENDERS et al., 1976; TIEDEMANN, 1979; TIEDEMANN & MINUTH, 1980; MINUTH & TIEDEMANN, 1980; SHI et al., 1985; MIGLIACCIO et al., 1986; PALIS et al., 1995; YAMASHITA, 1996; PALIS & YODER, 2001; BARON, 2003; BIELINSKA et al., 1996; GALDOS, 2009; MIGLINO, 2009; PEREDA et al., 2010). Além disso, muitas das proteínas secretadas pelo endoderma do saco vitelino também estão expressas no fígado (MEEHAN et al., 1984; SOPRANO et al., 1986; THOMAS et al., 1990; LIU et al., 1991).

Recentemente foi descrito também, que os eritrócitos do saco vitelino de humano além de transportar o oxigênio e o dióxido de carbono, cumprem a função de nutrir o embrião durante a quinta semana de gestação através do ducto vitelino (PEREDA et al. 2010).

De acordo com BRAMBELL (1958) o saco vitelino é responsável também pela imunidade passiva pré-natal, a qual ocorre no momento inicial da implantação em coelhos e porquinhos da índia e em fases finais de gestação em ratos e camundongos. GULBIS et al. (1998) sugeriram que o saco vitelino seja uma importante zona de transferência entre as cavidades embrionária e extra-embrionária e pode ajudar a desenvolver protocolos de terapia gênica por meio de injeção de células na cavidade exocelômica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O saco vitelino apresenta interessantes informações, tanto do ponto de vista morfológico como molecular. O estudo deste anexo embrionário é de fundamental importância para se compreender e evitar as perdas embrionárias, freqüentes nos estágios iniciais da gestação. Além disso, o saco vitelino pode ser um modelo experimental para o desenvolvimento de novas linhas de pesquisa relacionadas às células-tronco, estudos proteômicos e terapia utilizando células para o tratamento de doenças.

AGRADECIMENTOS

Ao CNPq e à FAPESP pelo auxílio financeiro e concessão de bolsas. Um agradecimento especial à nossa colega e grande amiga Miryan Lança Vília Alberto pelo amor à Embriologia transmitido a nós.

REFERÊNCIAS

- ASSIS-NETO, A. C.; PEREIRA, F. T. V.; SANTOS, T. C.; AMBROSIO, C. E.; LEISER, R.; MIGLINO, M. A. Morpho-physical Recording of Bovine Conceptus (*Bos Indicus*) and Placenta from Days 20 to 70 of Pregnancy. **Reprod. Dom. Anim.**, v. 45, p. 760-772, 2010.
- BARONE, R. **Anatomie comparée des mammifères domestiques. Splanchnologie**. Paris: Vigot Frères, 1976, v. 2, p. 579-605.
- BIELINSKA, M.; NARITA, N.; HEIKINHEIMO, M.; PORTER, S. B.; WILSON, D. B. Erythropoiesis and vasculogenesis in embryonic bodies lacking visceral yolk sac endoderm. **Blood**, v. 88, p. 3720-3730, 1996.
- BJÖRKMAN, N. Placentação. In: Dellman, H.; Brown, E. M. **Histologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982, p. 279-294.
- BJÖRKMAN, N.; DANTER, V.; LEISER, R. Comparative placentation in laboratory animals. A Review. **Scandinavian Journal of laboratory Animal Science**, v. 16, n. 4, p. 129-158, 1989.

BLOOM, W.; BARTELMEZ, G. W. Hematopoiesis in Young human embryos. **The American Journal of Anatomy**, v. 67, p. 21-53, 1940.

BRAMBELL, F. W. R. The passive immunity in young mammals. **Biological Reviews**, v. 33, p. 488-531, 1958.

BUTT, J. H.; WILSON, T. H. Development of sugar and amino acid transport by intestine and yolk sac of the guinea pig. **American Journal of Physiology**, v. 215, p. 1468-1477, 1968.

CONCEIÇÃO, R. A.; AMBROSIO, C. E.; MARTINS, D. S.; CARVALHO, A. F.; FRANCIOLLI, A. L. R.; MACHADO, M. R. F.; OLIVEIRA, M. F.; MIGLINO, M. A. Aspectos morfológicos do saco vitelino em reódores da subordem Hystricomorpha: paca (*Agouti paca*) e cutia (*Dasyprocta aguti*). *Pesq. Vet. Bras*, v. 28, n. 5, p. 253-259, 2008.

CLINE, M. J.; MOORE, M. A. S. Embryonic origin of the mouse macrophage. **Blood**, v. 39, p. 842-849, 1972.

DEREN, J. J.; PADYKULA, H. A.; WILSON, T. H. Development of structure and function in the mammalian yolk sac. II. Vitamin B₁₂ uptake by rabbit yolk sacs. **Development Biology**, v. 13, p. 349-369, 1966a.

DEREN, J. J.; PADYKULA, H. A.; WILSON, T. H. Development of structure and function in the mammalian yolk sac. III. The development of amino acid transport by yolk sac. **Development Biology**, v. 13, p. 370-384, 1966b.

DOCHERTY, S. M.; ILES, R. K.; WATHEN, N.; CHARD, T. The temporary anatomical structures prominent in the first trimester may be fulfilling exchange functions assigned to the placenta in the second and third trimester. **Human Reproduction**, v. 11, p. 1157-1161, 1996.

ENDERS, A. C.; WINSATT, W. A.; KING, B. Cytological Development of yolk sac endoderm and protein-absorptive mesothelium in the little brown bat, *Myotis lucifugus*. **The American Journal of Anatomy**, v. 146, n. 1, p. 1-30, 1976.

FUKUDA, T. Fetal hemopoiesis. Electron microscopic studies on human yolk sac hemopoiesis. **Virchows Archiv B Cell Pathology**, v. 14, n. 1, p. 197-213, 1973.

GALDOS, A. C. R. **Análise proteômica do saco vitelino de bovinos**. [Proteomic analysis of bovine yolk sac]. 2009. 111 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

GITLIN, D.; PERRICELLI, A.; GITLIN, G.M. Synthesis of alpha fetoproteins by liver, yolk sac, and gastrointestinal tract of the human conceptus. **Cancer Research**, v. 32, p. 979-982, 1972.

GONZÁLEZ-CRUSSI, F.; ROTH, L. M. The human yolk sac and yolk sac carcinoma. An ultrastructural study. **Human Pathology**, v. 7, p. 675-691, 1976.

GULBIS, B.; JAUNIAUX, E.; COTTON, F.; STORDEUR, P. Protein and enzyme patterns in the fluid cavities of the first trimester gestational sac: relevance to the absorptive role of secondary yolk sac. **Molecular Human Reproduction**, v. 4, p. 857-862, 1998.

HAFEZ, E. S. E.; HAFEZ, B. **Reprodução animal**. 7 ed. São Paulo: Manole, 2004. 513p.

HESSELD AHL, H; LARSEN, J.F. Ultrastructure of human yolk sac: endoderm, mesenchyme, tubules and mesothelium. **American Journal of Anatomy**, v. 126, p. 315-336, 1969.

HOYES, A. D. The human foetal yolk sac: An ultrastructural study of four specimens. **Zellforsch Mikrosk Anatomy**, v. 99, p. 469-490, 1969

JONES, C. P. J.; JAUNIAUX, E. Ultrastructure of the materno-embryonic interface in the first trimester of pregnancy. **Micron**, v. 2, 145-173, 1995.

JUNQUEIRA, L. C. V.; ZAGO, D. **Embriologia médica e comparada**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1982, 291p.

KATAYAMA, I; KAYANO, H. Images in clinical medicine. Yolk sac with blood Island. **The New England Journal of Medicine**, v. 340, p. 617, 1999.

KING, B. F. Comparative anatomy of the placental barrier. **Bibliotheca Anatomica (Karger, Basel)**, n. 22, p. 13-28, 1982.

LATSHAW, W. K. **Veterinary development anatomy. A clinical oriented approach**. Toronto: Decker, 1987.

LIU, K. H.; BREWTON, R. G.; BAUMBACH, G. A.; GODKIN, J. D. Characterization of protein production by ovine placental membranes: Identification of a placental retinal-binding protein. **Endocrinology**, v.129, p.126-132, 1991.

LLOYD, J. B.; WILLIAMS, K. E.; MOORE, A. T.; BECK, F. Selective uptake and intracellular digestion of protein by rat yolk sac. In: Hemmings, W. A. (ed). **Clinical and experimental immune reproduction**, n. 2. Maternofoetal transmission of immunoglobulins. Proceedings of a symposium, Bangor, Wales. Cambridge University Press, Cambridge. 1976, p. 169-178.

MEEHAN, R. R., BARLOW, D. P.; HILL, R. E.; HOGAN, B. L.; HASTIE, N. D. Pattern of serum protein gene expression in mouse visceral yolk sac and foetal liver. **The Embo Journal**, v. 3, p. 1881-1885, 1984.

MIGLIACCIO, G.; MIGLIACCIO, A. R.; PETTI, S.; MAVILIO, F.; RUSSO, G.; LAZZARO, D.; TESTA, U.; MARINUCCI, M.; PESCHLE, C. Human embryonic hemopoiesis: Kinetics of progenitors and precursors underlying the yolk sac-liver transition. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 78, p. 51-60, 1986.

MIGLINO, M. A.; AMBROSIO, C. E.; MARTINS, D. S.; WENCESLAU, C. R.; PFARRER, C.; LEISER, R. The carnivore pregnancy. *Theriogenology*, v. 66, p. 1699-1702, 2006

MIGLINO, M. A. O enigma vitelínico. **Revista Brasileira de Reprodução Animal**, supl., n. 6, p. 86, dez. 2009.

MINUTH, W. W; TIEDEMANN, K. THE PIG YOLK SAC II: Analysis of synthesized proteins. **Histochemistry**, v. 68, p. 147-158, 1980.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N. **Embriologia clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004. 609 p.

MOORE, M. A. S.; METCALF, D. Ontogeny of the haemotopoietic system: yolk sac origin of in vivo colony forming cells in developing mouse embryo, **British Journal of Haematology**. v. 18, p. 279-296, 1970.

MOSSMAN, H. W. **Contributions to embryology**. Washington: Carnegie Institution, 1937, p. 247.

NODEN, D. M.; LAHUNTA, A. **Embriologia de los animales domésticos mecanismos de desarrollo y malformaciones**. Zaragoza: Acribia, 1990. 399p.

NOGALES, F. F.; BELTRAN, E.; GONZÁLEZ, F. Morphological changes of the secondary human yolk sac early pregnancy wastage. In: **Human yolk sac and yolk sac tumor**. Springer-Verlag, Heildelberg, 1993, pp. 174-194.

PADYKULA, H. A.; DEREN, J. J.; WILSON, T. H. Development of structure and functions in the mammalian yolk sac. I. Developmental morphology and vitamin B₁₂ uptake of the rat yolk sac. **Developmental Biology**., v. 13, p. 311-348, 1966.

PALIS, J.; MCGRATH, K. E.; KINGLEY, P. D. Initiation of hematopoiesis and vasculogenesis in Murine yolk sac Explants. **Blood**, v. 86, n. 1, p. 156-163, 1995.

PALIS, J.; YODER, M. C. Yolk-sac hematopoiesis: The first blood cells of mouse and man. **Experimental Hematology**, v. 29, p. 927-936, 2001.

PEREDA, J.; CERISOLA, H.; POZO, J. El saco vitelino humano: superficies endodermica y mesotelial analizadas por microscopia electronica de barrido. **Anales de Anatomia Normal**., v. 6, 1987.

PEREDA, J.; MONGE, J. I.; NIIMI, GEN. Two different pathways for the transport of primitive and definitive blood cells from the yolk sac to the embryo in humans. **Microscopy Research and Technique**, v. 73, n. 8, p. 803-809, 2010.

PEREDA, J.; MOTTA, P. M. New advances in human embryology: morphofunctional relationship between the embryo and the yolk sac. **Medical Electron Microscopy**., v. 32, p. 67-78, 1999.

PESSOLATO, A. G. T. Caracterização das células-tronco do saco vitelino e análise ultraestrutural da membrana vitelina de embriões ovinos. [Stem cell characterization

of the yolk sac and ultrastructural analysis of viteline membrana from sheep embryos]. 2010. [Em andamento]. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

RENFREE, M. B.; HENSLEIGH, H. C.; MC LAREN A. Development changes in the composition and amount of mouse fetal fluids. **Journal of Embryology & Experimental Morphology**, v. 33, n. 2, p.435-446, 1975.

RÜSSE, I.; SINOWATZ, F.; RICHTER, L.; LEHMANN, M.; SCHALLENBERGER, E. The development of the yolk sac in ruminants (sheep and cattle). **Anatomy and Histology and Embryology**, v. 21, p. 324-347, 1992.

SADLER, T. W. **Embriologia médica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p. 347.

SHI, W. K.; HOPKINS, B.; THOMPSON, S.; HEATH, J. K.; LUKE, B. M.; GRAHAM, C. F. Synthesis of apolipoproteins, alphafoetoprotein, albumin, and transferrin by the human foetal yolk sack and other foetal organs. **Journal Embryology & Experimental Morphology**, v. 85, p. 191-206, 1985.

SOPRANO, D. R.; SOPRANO, K. J.; GOODMAN, D. S. Retinol-binding protein and transthyretin mRNA levels in visceral yolk sac and liver during fetal development in the rat. **The Proceedings of the National Academy of Science. USA.**, v. 83, p. 7330-7334, 1986.

TAPIOL, J. P. Significado morfofuncional del saco vitelino durante el periodo embrionario humano: revisión del problema e impacto en clínica. **Contribuciones Científicas y Tecnológicas, Area Ciencias Médicas**, n. 128, 2001.

THOMAS, T.; SOUTHWELL, B. R.; SCHREIBER, G. Plasma protein synthesis and secretion in the visceral yolk sac of the fetal rat: gene expression, protein synthesis and secretion. **Placenta**, v. 11, p. 413-430, 1990.

TIEDEMANN, K. The amniotic, allantoic and yolk sac epithelia of the cat: SEM and TEM studies. **Anatomy and Embryology**, v. 158, p. 75-94, 1979.

TIEDEMANN, K.; MINUTH, W. W. THE PIG YOLK SAC I: Fine structure of the poshaematopoietic organ. **Histochemistry**, v. 68, p. 133-146, 1980.

USAMI, M.; MITSUNAGA, K.; NAKAZAWA, K. Two-dimensional electrophoresis of protein from cultured postimplantation rat embryos for development toxicity studies. **Toxicology in Vitro**, v. 21, p. 521-526, 2007.

ZAGO, M. A.; COVAS, D. T. **Células-tronco: A nova fronteira da medicina. Células-tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu, p. 49-65. 2006.

WITCHI, E. Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. **Contribution to Embryology, Carnegie Institute**, v. 32, p. 67-80, 1948

WOLF, E. Embryo-maternal communication in bovine- strategies for deciphering a complex cross-talk. **Reproduction in Domestic Animal**, v. 38, p. 276-289, 2003.

WROBEL, K. H.; SÜß, F. Identification and temporospatial distribution of bovine primordial germ cells prior to gonadal sexual differentiation. **Anatomy and Embriology**, v. 197, p. 451-467, 1998.

YAMASHITA, A. Role of yolk sac endodermal cells with special reference to the fetal macrophage differentiation. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 59, p. 139-144, 1996.